UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 - N° 33

Contribution à l'Etude d'un Test de Grossesse

l'hyperhemie ovarienne chez la rate impubère

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 12 Mai 1954

PAR

RENÉ-GEORGES COICAUD

né à LIBOURNE (Gironde) le 25 Août 1927

Examinateurs de la Thèse :

- MM. RIVIÈRE, professeur . . . . . Président
- MAYER, professeur . . . . . Juges
- MAHON, agrégé . . . . . Juges
- CHASTRUSSE, agrégé . . . . . Juges

BERGERAC
IMPRIMERIE R. TAILLANDIER
93, RUE NEUVE-D'ARGENSON

1954

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543913_0035

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1954 - N° 33

Contribution à l'Etude d'un Test de Grossesse

l'hyperhemie ovarienne chez la rate impubère

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 12 Mai 1954

PAR

RENÉ-GEORGES COICAUD

né à LIBOURNE (Gironde) le 25 Août 1927

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur . . . . . Président

MAYER, professeur . . . . . } Juges

MAHON, agrégé . . . . . } Juges

CHASTRUSSE, agrégé . . . . . } Juges

BERGERAC

IMPRIMERIE R. TAILLANDIER

93, RUE NEUVE-D'ARGENSON

1954

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIE, CHELLE.
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX, BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN, MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anat. path. et microscopie clin.	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clin. de la tuberc.	PIÉCHAUD
Méd. légale et méd. du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Pathol. génér. et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale.	TAYEAU
Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET
Clin. des mal. nerv. et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...
Hydrol. thérap. et climatologie.	DUBARRY

PROFESSEUR SANS CHAIRE :

BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER, QUILICHINI
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	F.-J. TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, LAVIGNOLLE, MORETTI, N...
Chirurgie générale	LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE, FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie.	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

AGREGE LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER, PÉRY
Législation pharmaceutique	N...
Anatomie	CABANIÉ

	MM.
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiol. vég.	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER, VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES CHERS PARENTS

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

AUX LABORANTINES

DES LABORATOIRES DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET DU SERVICE DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

A MESDAMES LES SAGES-FEMMES

DU SERVICE DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

A MADEMOISELLE DUPUY

PREMIÈRE MAITRESSE SAGE-FEMME

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RIVIÈRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.-L. JAUBERT

CHEF DE CLINIQUE OBSTÉTRICALE

A NOS JUGES

MONSIEUR LE DOCTEUR L. CHASTRUSSE

AGRÉGÉ D'OBSTÉTRIQUE

GYNÉCOLOGUE-ACCOUCHEUR DES HOPITAUX

CROIX DE GUERRE 1939-1945

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. MAHON

AGRÉGÉ LIBRE D'OBSTÉTRIQUE

MÉDECIN ACCOUCHEUR DES HOPITAUX

OFFICIER D'ACADÉMIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MAYER

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE ET EMBRYOLOGIE

OFFICIER D'ACADÉMIE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. RIVIÈRE

PROFESSEUR DE CLINIQUE D'ACCOUCHEMENTS

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

COMMANDEUR DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Avec l'assurance de mon très respectueux attachement, qu'il me soit permis, mon cher Maître, de vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre enseignement si profondément humain.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN TEST DE GROSSESSE
L'HYPERHEMIE OVARIENNE
CHEZ LA RATE IMPUBÈRE

INTRODUCTION

Le présent travail n'apporte en lui-même rien de nouveau quant à son côté expérimental. C'est que nous l'avons entrepris dans un esprit bien différent de celui des auteurs qui nous ont précédés. Il faut placer cette modeste contribution parmi les nombreux travaux tendant à découvrir le meilleur test de grossesse, celui que tout laboratoire peut employer, au bénéfice de tous, du biologiste qui pratique la réaction, du médecin qui le demande et du principal intéressé, le malade.

Parmi le nombre important, et chaque jour croissant, de tests de grossesse, le laboratoire se doit de ne point se livrer à sa fantaisie, mais d'utiliser le meilleur, le plus sûr, mais aussi à la fois le plus pratique, le plus économique, toutes sortes de qualités dont la synthèse fait le test idéal. Ceci paraît une évidence, et pourtant, si l'on change d'école ou de région, les tests de grossesse ne sont pas pratiqués suivant la même méthode, ni sur le même animal. La réaction de Reiprich est un de ces tests couramment utilisé dans plusieurs écoles. Nous avons voulu l'essayer à notre tour, peser ses défauts et ses qualités et en tirer sa valeur pratique pour un usage courant.

La valeur d'un test de grossesse dépend finalement des services qu'il peut rendre et rien que de cela. Et les ser-

vices qu'il peut rendre sont fonctions de plusieurs qualités qu'il peut posséder à un degré inégal. Nous allons essayer de définir le test de grossesse idéal :

1° Il doit être spécifique : il ne doit répondre positivement que s'il y a grossesse. Cette qualité fait toute la valeur des tests biologiques fondés sur la recherche des gonadotrophines. Et cette qualité élimine en partie les tests chimiques mettent en évidence les perturbations métaboliques accompagnant la grossesse : ces tests sont innombrables : glycosurie phlorhidzique, métabolisme du cholestérol, de l'histamine, test au venin de cobra, etc... Même l'histidinurie comme preuve de grossesse, le test le mieux étudié, ici même à Bordeaux, ne paraît pas suffisamment spécifique ni très fidèle d'ailleurs.

2° Il doit être fidèle : ceci est au détriment des tests biologiques, il faut compter avec la sensibilité individuelle des animaux réactifs; nous verrons plus loin ce qu'il faut en penser.

3° Il doit être sensible : élément qui donnera la précocité du test.

4° Il doit donner une réponse rapide : nous touchons un des plus gros inconvénients des tests biologiques. A l'exception de la malade qui veut savoir si elle est enceinte afin de prévoir le lieu de ses vacances ou la date d'un voyage, et qui, elle, peut attendre plusieurs jours, le test a une utilité clinique d'où peut dépendre une décision thérapeutique, quelquefois un acte chirurgical, dont la date plus ou moins proche peut changer la situation. Une réponse rapide dans les heures qui suivent présente donc un intérêt certain.

5° Un test doit être simple et pratique, d'emploi minimum de matériel, minimum d'intervention, minimum de préparation. Toutes ces conditions concourrent d'ailleurs à donner le minimum d'erreurs.

6° Il doit être économique, condition de son usage sur une grande échelle.

Ayant défini le test idéal, nous allons passer brièvement en revue les réactions couramment utilisées afin de pouvoir les comparer à celui que nous avons particulièrement étudié. Nous n'envisagerons que les tests hormonaux, les seuls que l'on puisse véritablement considérer comme sensibles, précoces, spécifiques, répondant aux besoins de la clinique.

Test d'Ascheim-Zondek sur la souris impubère (1927) :

C'est la méthode « princeps »; on provoque la formation de follicules hémorragiques; 98 à 99 % d'exactitude, mais le délai est de cinq à six jours.

Test sur le souriceau mâle de Fels (1929), puis Brouha, Simonet et Hinglais :

On provoque l'augmentation pondérale du testicule et des vésicules séminales; réaction de grande sensibilité, mais le délai de réponse est ici de dix jours.

Test de Friedmann-Brouha (1931) sur la lapine :

Le plus couramment employé jusqu'à ces dernières années : très sûr, facile à lire, et cependant quarante-huit heures de délai, animal coûteux, ne pouvant resservir que deux mois après une réponse positive; et enfin c'est une technique nécessitant deux laparotomies.

Test du rat femelle, Ascheim (1946) :

Sur des animaux impubères, la kératinisation des cellules vaginales; le test est moins fidèle que les autres en raison d'une puberté précoce possible, et de plus, trois jours de délai de réponse. Signalons également sur la rate impubère l'augmentation pondérale du tractus génital et des ovaires, comme test gonadotrope (quatre jours de délai).

Test de Hogben (1942) :

On provoque la ponte d'un crapaud femelle africain; facile et rapide (six à huit heures de réponse), pratique, économique.

Test de l'hormone melanophoro-dilatatrice sur la grenouille :

On provoque la dilatation des mélanophores sur des animaux hypophysectomisés. Très sûr et facile, mais nécessite au préalable une intervention délicate.

Test de Galli-Mainini sur le batracien mâle :

On provoque, en quatre à cinq heures, l'apparition de spermatozoïdes dans l'urine, le test est rapide, sensible, fidèle, simple et économique.

Le bon sens fait pencher la balance vers les tests utilisant les batraciens : les animaux sont très facile à se procurer, d'un prix de revient très faible. Leur conservation ne nécessite qu'un appareillage peu coûteux et tenant peu de place. On peut élever un grand nombre d'animaux qui peuvent d'ailleurs resservir huit jours après avec la même sensibilité. Possédant un grand nombre d'animaux, le laboratoire peut augmenter la sûreté de la réponse en augmentant le nombre d'animaux par test, et enfin peut procéder à des dilutions successives, seule technique biologique valable pour un dosage correct. Le laboratoire utilisant les batraciens peut faire de nombreux tests par jour, et le test de grossesse voit ses indications élargies et on peut dire à l'heure actuelle qu'il est passé dans la pratique courante.

Ayant énuméré ces qualités, non pas dues au test, mais bien à l'animal réactif, on comprend assez mal les laboratoires s'obstinant à préférer la lapine ou la souris. La technique du test est plus délicate, le temps de réponse est beaucoup plus long; il faut une à deux interventions, tout cela pour une exactitude qui serait du même ordre que celle donnée par les batraciens, mais qui, en réalité, est diminuée par le fait que le laboratoire n'emploie, par économie, qu'une lapine par test. Quant au dosage biologique, le fait de compter les follicules hémorragiques sur l'ovaire pour en déduire le nombre d'unités d'hormones gonadotropes, ne peut être qu'une approximation au moins grossière... Mais la routine...

Un seul écueil pour les grenouilles, c'est la difficulté de la conservation des animaux. En effet, s'il est facile, dans nos pays, de se procurer « Rana exulenta », facile de la nourrir (en fait on ne la nourrit pas du tout et les animaux supportent admirablement trois et quatre mois de jeûne), il est, par contre, difficile de les hiverner convenablement. Et c'est d'ailleurs cette défaillance saisonnière du matériel utilisé ordinairement au laboratoire de la clinique obstétricale qui est à l'origine de notre travail. Notre but était de posséder, pendant la période de crise, un matériel de remplacement, et c'est pourquoi nous avons entrepris l'étude de la réaction de Reiprich.

NOTA. — Il est à noter, à l'avantage du test « Rana », qu'un nouveau dispositif d'hivernage est venu rendre notre travail caduc. Il y eut cet hiver à peine trois semaines de crise de grenouilles, au lieu des trois à quatre mois habituels.

PRINCIPE

Immédiatement après la nidation de l'œuf dans l'endomètre, la production d'hormones gonadotropes est brutalement augmentée, en quantité telle que de petits volumes de sang ou d'urine suffisent à amener les réactions biologiques de ces hormones. Ceci, chez la femme, la guenon et la jument, non chez les autres mammifères.

La grande majorité des tests biologiques de grossesse utilise plus ou moins directement la présence facilement décelable d'hormones gonadotropes comme témoins d'une grossesse en évolution.

Zondek schématise l'action des gonadotrophines chez l'ovaire des rongeurs de la façon suivante :

1° Mûrissement du follicule et installation d'un œstrus vaginal.

2° Hyperhémisation de l'ovaire et hémorragie folliculaire, apparition des taches de sang.

3° Formation et entretien du corps gestatif.

Pour Zondek, l'hormone folliculo-stimulante (F.S.H.) est responsable de la réaction I, tandis que l'hormone lutéinisante (L.H.) est nécessaire pour les réactions II et III. Nécessaire, mais peut-être pas suffisante, Zondek émet l'hypothèse que si L.H. donne l'hyperhémie ovarienne, cette réaction serait augmentée par la présence de F.S.H., et enfin L.H. et F.S.H. combineraient leurs effets pour produire l'hémorragie du follicule.

Les trois réactions sont échelonnées dans le temps.

L'ovaire des rongeurs réagit d'abord par l'hyperhémie de la deuxième à la vingt-quatrième heure, ensuite c'est le mûrissement du follicule et son hémorragie vers la 80e heure. L'œstrus vaginal constitué par une kératinisation de la muqueuse apparaît de la 60e à la 80e heure. La formation du corps jaune se fait entre la 90e et la 112e heure.

De plus, ces phénomènes diffèrent légèrement suivant l'espèce de rongeurs à laquelle on a affaire :

— Chez la souris impubère l'ovaire est normalement hyperhémique, cette hyperhémie est augmentée par les gonadotrophines, et la formation des taches sanguines a lieu aisément. Zondek en fit le premier un test de grossesse de grande valeur.

— Chez la lapine impubère, l'ovaire est anémique, les taches sanguines apparaissent régulièrement, mais la réaction d'hyperhémie de tout l'ovaire n'a pas lieu, ou est très discrète.

— Chez la rate impubère l'ovaire est anémique, et les gonadotrophines provoquent rarement la formation des taches de sang, mais rapidement a lieu une congestion intense de tout l'ovaire, si bien que celui-ci ressort de façon caractéristique des trompes et des cornes utérines pâles.

Donc, si on veut obtenir les taches hémorragiques, on utilisera la souris ou la lapine, si on veut l'hyperhémie, on utilisera la rate. Et l'intérêt de cette dernière réaction est qu'elle est la plus précoce.

Nous avons prélevé des organes testés et des organes témoins, nous en avons fait des coupes, les avons examinés au microscope.

Les phénomènes évolutifs sous l'influence des gonadotrophines sont tout à fait au début. Il y a des modifications nettes, mais encore peu importantes.

Le témoin pesait 35 gr., le testé pesait 28 gr.; le sacrifice avait eu lieu vingt-quatre heures après l'injection.

Sur l'animal testé, on trouve deux follicules au stade cavitaire ayant répondu à la stimulation; on n'en retrouve pas sur l'animal témoin, où tous les follicules sont au stade de primordiaux. Chez l'animal ayant réagi, donc, début de maturation folliculaire, dilatation très apparente des capillaires. Les trompes et l'utérus sont semblables chez les deux animaux. L'hyperhémie ovarienne si intense et si précoce n'est donc pas en correspondance avec les modifications histologiques. En effet, au bout de vingt-quatre heures, l'évolution folliculaire débute alors que l'hyperhémie touche à sa fin et dure depuis dix-huit heures au moins.

HISTORIQUE

C'est l'Allemand Waldemar Reigrich, en 1933, qui a observé et décrit le premier la réaction sur l'ovaire de la rate : il injectait 10 à 14 cc. d'urine en deux à trois fois à des rates pesant 40 à 50 grammes. Il sacrifiait les animaux trente heures après la première injection. Dès cette époque il en fait l'application au diagnostic accéléré (!) de la gestation.

En 1938, les Américains Thomas F. Walker et Dora V.H. Walker ont décrit le même test en donnant une description moins exacte des phénomènes. En 1939-1940, Richard Kelso injecte deux séries de rates : 0,5 cc. trois fois par jour avec examen vingt-quatre heures après la première injection; la deuxième série recevait 0,5 cc. six fois à trente-six heures, et était examinée soixante-douze heures après la première injection. En 1942, Salmon et Geist (injection de 2 cc. et lecture six heures après) ont donné au test sa forme actuelle, en réduisant notamment la durée de la réponse. En 1943, Kupperman, Grennblatt et Noback, pratiquant des injections intrapéritonéales, raccourcissent encore le test et lisaient la réaction deux heures après l'injection. Enfin, Kaminester, Kline et Farris étudient la réaction mais se déclarent peu favorables à sa pratique courante.

Plus récemment, en France, Asheim et Varangot (1945), et en Palestine Zondek, Sulman et Black donnent une étude très approfondie de la réaction, ainsi que des statistiques très intéressantes; Zondek notamment trouve

100 % d'exactitude sur cent vingt réactions si la lecture est faite vingt-quatre heures après l'injection.

Après eux, Carl Bunde, Ph. Dallas en Amérique (1947), J.-L. Clerc en Suisse (1949), Rilley et Smith (1948), et en France H. et M. Hinglais (1947) s'intéressent à la pratique du test, remarquable surtout par sa rapidité. Le résultat concorde dans l'ensemble, et 92 à 95 % d'exactitude est à peu près la moyenne publiée par les différents auteurs. Ils soulignent l'absence, ou presque, des réactions faussement positives; Zondek en trouve trois sur trois cents, encore peut-on se demander si cette réponse est vraiment une erreur, puisque ces trois cas se décomposent ainsi : un cas de myome, un cas de pseudo-myxome ovarien, et un cas de persistance du « corpus luteum ». Le test biologique positif ne veut pas dire grossesse, mais hormones gonadotropes en grande quantité. La grossesse est le cas le plus habituel, mais non le seul état biologique répondant à ce test. Une réaction de laboratoire doit toujours être interprétée; on l'oublie, hélas, trop souvent.

Si les auteurs sont très prolixes quant à la réaction et à sa technique, ils deviennent beaucoup plus discrets quant au dosage biologique. Les Hinglais en ont fait une étude théorique, mais leur statistique pratique est trop faible pour en tirer une opinion. Zondek l'a étudié plus profondément, et il déconseillait l'emploi du test chez la rate lorsqu'on avait affaire à une grossesse pathologique : grossesse EU, mole hydatiforme ou chorio-épithéliome, menace d'avortement. Il prétend que lorsqu'une grossesse est à son déclin, L.H. disparaît plus tôt que F.S.H. Or, c'est de la présence de F.S.H. que le clinicien peut déduire qu'il y a encore du tissus placentaire au contact de la circulation maternelle, et le geste thérapeutique peut être modifié suivant le résultat du test demandé.

TECHNIQUE

C'est avec ces connaissances et dans cet esprit que nous avons entrepris l'étude de la réaction de Reiprich, ainsi qu'elle est communément appelée.

C'est, dans l'ensemble, un test facile, mais nous en détaillerons le plus possible sa technique, car ce sont bien souvent de petits points de détail qui contrarient les débuts d'une étude de laboratoire. Nous nous attacherons au moindre détail afin d'approcher le plus possible d'une rigoureuse perfection.

L'élevage :

Nous avons opéré sur des rates albinos. Il faut souligner de suite, dans un but pratique, que l'élevage doit être très important pour permettre à un laboratoire de pratiquer ce test et uniquement celui-ci. En effet, il ne faut pas oublier que nous opérons sur des animaux impubères, et qu'ils ne sont aptes pour le test que pendant six jours au maximum. Il ne faut pas plus au petit de la rate pour passer de 20 à 35 ou 40 gr., ceci différant suivant le nombre de petits par nichée; ce fait est évident, mais doit se mettre au compte des désavantages du test; en effet, les réactions utilisant la lapine et les grenouilles autorisent un nombre important d'animaux en réserve. Au contraire, avec des animaux impubères, il faut un capital toujours renouvelé de nichées, environ deux à trois par jour, pour permettre au laboratoire de faire deux à trois tests de grossesse quotidiens. Chaque nichée comporte en moyenne six à huit petits, dont trois à quatre femelles. Il faut

environ une vingtaine de jours pour arriver au poids optimum pour le test.

Le poids :

Notre expérience nous fait situer ce poids entre 25 et 30 gr., pas plus. En effet, à ce stade l'animal répond parfaitement; de plus, à l'état normal, l'ovaire est parfaitement anémique, blanc nacré, confondu parmi la graisse qui l'entoure. Tout le tractus génital est également anémique, et le test positif sera d'autant plus net. Au contraire, à partir de 30 gr., et surtout après 35, l'ovaire commence à devenir rosé, sans toutefois être nettement hyperhémié, et le test positif devient alors une nuance, il est d'autant plus délicat à interpréter. Or, dans un test de grossesse, il faut éviter les réactions faussement positives, c'est pourquoi nous insistons sur le poids optimum de l'animal, plus important, à notre avis, que l'âge.

En conséquence, après 35 gr. nous avons des causes d'erreur vers les fausses positives, avant 25, vers les fausses négatives, car l'animal, trop immature, ne répond pas. Nous avons donc une latitude d'une dizaine de grammes au maximum. Tout se passe comme s'il fallait saisir l'animal au moment où ses organes n'ont pas encore reçu le stimulus central hypophysaire qui va les faire entrer en fonction, alors qu'ils sont déjà sensibles et prêts anatomiquement.

Une première difficulté vient du fait de la différenciation difficile à faire du sexe des animaux. En effet, les testicules ne sont pas encore descendus dans les bourses, le vagin n'est pas perforé. Tout ceci ne se fait que vers le 45e ou 50e jour, en même temps que l'animal fait sa puberté. La différenciation est une question de nuance très délicate : le pénis est plus proéminent et plus rouge que le méat urinaire de la femelle et semble plus éloigné de l'orifice anal. Enfin, chez celui-ci les pointes mammaires sont apparentes, probablement parce que les poils

sont encore courts. Toujours est-il qu'il faut faire très attention, les premiers jours nous avons fréquemment piqué des mâles, mais cette mésaventure nous est arrivée alors que nous en étions à la 70e femelle sacrifiée.

Le nombre d'animaux :

D'accord avec tous les auteurs, nous pensons qu'il est absolument indispensable d'utiliser plusieurs animaux par test. Ceci étant d'ailleurs une règle pour un test biologique quel qu'il soit et quel que soit l'animal utilisé. La biologie s'accorde mal avec des règles mathématiques strictes, et il faut compter avec les variations individuelles quant à la sensibilité. Nous avons fréquemment remarqué qu'un seul animal sur trois avait répondu, surtout dans le test de six heures, ou bien deux sur trois même après vingt-quatre heures. Leur réaction étant sans aucun doute positive, certains animaux restaient négatifs ou simplement douteux.

Avec un seul animal, Carl Bunde trouve 64 % de résultats corrects, il atteint 84,5 % avec deux, enfin, avec trois, l'exactitude est de 90,5 %, ceci pour un test de six heures. La graduation est éloquente par elle-même et se passe de commentaires.

Nous avons employé en moyenne trois animaux, sauf au départ d'un test qualitatif, où le sérum prélevé chez une femme ayant manifestement un taux élevé (ce que nous savions par le test Rana) nous a autorisé, par esprit d'économie, à n'injecter que deux animaux.

En plus de la raison biologique, la fragilité des animaux et de petits inconvénients suffiraient à justifier la multiplication des chances d'exactitude que l'on s'assure en s'adressant à plusieurs animaux. Ainsi que nous le dirons plus loin, le liquide injecté peut fuir, ou bien on n'est pas toujours très sûr de n'avoir choisi que les femelles. De plus, les animaux sont très fragiles à cet âge : au début nous choisissions les animaux, nous les isolions le

temps de la durée du test, dans des cages présentant les mêmes garanties de chaleur que les autres. Mais dès la venue des premiers froids, nous avons eu la désagréable surprise de trouver nos animaux morts. Est-ce le jeûne prolongé ou le froid qui fit ainsi mourir cinq animaux sur six en une nuit ? Le jeûne n'est que de vingt-quatre heures, mais ceci ajouté au reste a sans doute suffit. En tout cas, depuis cette mésaventure, nous marquons les animaux et les remettons à la mère. Depuis que nous prenons systématiquement cette précaution, nous n'avons pas eu de décès à déplorer. Mentionnons cependant qu'il faut prendre garde à remettre les petits à leur mère respective, car la rate est peu hospitalière. Nous nous sommes trompés une fois de nichée, nous avons remis un animal à une mère qui n'était pas la sienne; quoique de même poids et âge que le reste de sa nichée, la rate tua promptement l'intrus.

L'injection :

Elle peut se faire indifféremment sous-cutanée ou intra-péritonéale.

Sous-cutanée, elle se fait sous la peau du cou. Il est difficile, sur des animaux aussi petits, d'injecter plus de 2 cc. sous la peau, l'animal supporterait mal l'injection. Aussi nous injectons en général moitié sous le cou, moitié dans la cavité péritonéale. De toutes façons, jamais plus de 2 cc. sous la peau. En effet, l'animal impubère possède probablement moins de propriétés élastiques dans sa peau que l'adulte, ou bien le tissu cellulaire graisseux sous-cutané est moins développé, toujours est-il qu'il est très fréquent, si l'on n'y prend pas garde, qu'une partie du liquide injecté, en l'occurrence du sérum pourtant visqueux, fuit par la perforation cutanée créée par l'aiguille. Il faut y faire attention, pincer un instant la peau de l'animal, masser le lieu de l'injection.

L'injection intra-péritonéale n'a pas ces inconvénients,

elle est facile à faire; on palpe nettement deux plans, l'un cutané, l'autre musculaire. Il faut traverser les deux et l'on sent l'aiguille libre dans la cavité. On injecte alors doucement. Mais on a le danger d'une perforation viscérale qui risque de blesser dangeureusement l'animal et il faut que l'aiguille soit introduite tangentiellement et avec douceur. Sur un animal non anesthésié, cela présente quelques difficultés, l'animal, en se débattant, contracte ses muscles abdominaux.

Mais la pratique résout facilement ces inconvénients. D'une façon générale, nous avons injecté 1 cc. sous-cutané, 1 cc. intra-péritonéal.

Durée du test :

Ainsi qu'il est dit dans l'historique, les auteurs attendent deux, six, dix-huit ou vingt-quatre heures, avec des fortunes diverses; Zondek, qui seul a employé trois animaux pour chaque réaction de différentes durées, trouve 69 % d'exactitude au test de deux heures, 96,3 % au test de six heures, et enfin 100 % s'il attend dix-huit à vingt-quatre heures. La technique la plus pratique, à notre avis, serait d'injecter six animaux par test, d'en ouvrir deux après deux heures, deux autres après six heures, et les deux autres, s'il y a lieu, entre dix-huit et vingt-quatre heures. On aurait ainsi de grosses chances de raccourcir la durée du test. En effet, un animal positif donnerait le résultat, et il ne serait plus besoin d'attendre le résultat des autres. D'après Zondek, 69 % des tests ne dureraient que deux heures.

L'expérience nous enseignant que le test de dix-huit à vingt-quatre heures est le plus sûr, nous avons préféré attendre et avoir un test fidèle, car avec six animaux à chaque injection, la méthode se verrait ajouter un grave inconvénient. Le test deviendrait très coûteux, car même les animaux non sacrifiés ne peuvent resservir.

En moyenne, nous injectons trois animaux et les sacrifions dix-huit à vingt-quatre heures après.

Sacrifice :

Nous sacrifions systématiquement les animaux. Il faudrait un matériel perfectionné d'ouverture et de suture pour conserver l'animal, dont l'anesthésie serait, d'autre part, très délicate.

Nous sacrifions par intoxication au gaz d'éclairage ou à l'éther, ou par injection de barbiturique.

Carl Bunde sacrifiait par traumatisme cervical. Nous déconseillons cette méthode, car elle peut créer un hématome, or, la moindre fuite sanguine est à redouter, car elle peut troubler le résultat final.

Le sacrifice au gaz est pratique et peu coûteux. Nous nous adressons à lui lorsque la rate pèse moins de 30 gr., car nous sommes sûrs d'avoir affaire à un ovaire parfaitement anémique à l'état normal. Au contraire, passé ce poids l'ovaire commence à se vasculariser, et l'intoxication à l'oxyde de carbone donnant la coloration rouge vif bien connue, risquerait de troubler l'expérimentation. Passé le poids de 30 gr., nous sacrifions à l'éther. La mort par injection de barbiturique (nembutal) nous a paru très satisfaisante dans tous les cas, mais le procédé est sans doute beaucoup plus coûteux.

Incision-lecture :

Nous pratiquons une incision en croix de l'abdomen, qui permet un jour très large et un abord facile de toute la cavité péritonéale.

Nous incisons d'abord près du pubis sur quelques millimètres, plan par plan, jusqu'au péritoine, ensuite nous prolongeons en bloc jusqu'au sternum. Après quoi, nous coupons latéralement au ras des côtes sur une longueur de 2 cm. environ. Nous nous servons uniquement de pinces à dissection et de ciseaux.

C'est très simple, mais il faut prendre garde à ne léser aucun des gros vaisseaux qui sillonnent le péritoine pariétal (l'incision longitudinale les évite), ou encore à

ne blesser ni le foie, ni la rate (on ne risque rien si l'incision latérale est faite au-dessus des dernières côtes). En effet, n'oublions pas que le phénomène est uniquement vasculaire, et la moindre hémorragie peut faire pâlir l'ovaire et négativer ainsi le test.

Après avoir observé les ovaires, à titre d'expérience pour vérifier ce fait sur lequel insistent beaucoup les auteurs, nous avons déchiré un vaisseau péritonéal ou tubaire, et, bien que l'animal fût mort, l'ovaire a rapidement pâli. Par contre, une déchirure du foie ou de la rate nous a paru sans conséquence.

Une fois l'incision faite, le tractus digestif apparaît, emplissant tout l'abdomen. Il faut récliner l'intestin grêle soit avec une pince, soit en basculant tout l'animal. On peut alors observer l'appareil génital : les cornes utérines qui suivent un trajet parallèle à celui de l'uretère allant du vagin, médian, aux ovaires qui sont appendus aux reins. Les cornes utérines sont pâles, d'une coloration identique à celle de l'intestin, d'un diamètre d'un millimètre environ. Aucune graisse ne les entoure, contrairement à l'adulte.

La seule graisse abdominale se trouve autour de l'ovaire, et le tout constitue une petite masse blanchâtre qu'il faut dégager avec douceur de dessous les reins auxquels elle est reliée par des tractus conjonctifs.

Lorsque le test est négatif, on ne peut distinguer l'ovaire de sa graisse. Certains auteurs conseillent d'écarter la graisse, de la disséquer soigneusement; en réalité, si le test est négatif, on ne voit pas l'ovaire : tout est pâle, blanchâtre, l'ovaire comme la trompe.

Bien au contraire, dans un test positif, sitôt que l'on dégage l'extrémité tubaire du pôle inférieur du rein, on voit l'ovaire rouge et œdématié, bien dégagé de cette graisse environnante dont la pâleur contraste avec la congestion ovarienne. La rougeur doit être diffuse, les auteurs parlent d'ovaires vermillons, semblables à une

fraïse, une framboise, comparables au foie ou à la rate; cette dernière comparaison nous paraît nettement exagérée, mais tout ceci reflète bien le caractère homogène de la coloration, indispensable.

En effet, un ou deux gros vaisseaux dilatés ne veulent nullement signifier une réaction ovarienne. Ces vaisseaux peuvent provenir des oviductes qui ont pu seuls réagir.

Ce qui nous amène à mentionner les réactions tubaires et utérines. L'utérus infantile réagit de façon très nette aux œstrogènes : c'est un test biologique étudié par Atwood qui pèse l'utérus et en déduit la présence ou non d'œstrogènes dans le liquide d'injection. Cette réaction commence vers la quinzième heure et a son maximum au bout de trente-six heures. Elle reflète la présence massive d'œstrogènes, mais nullement celle des gonadotrophines. Dans le test de vingt-quatre heures, nous avons observé très souvent cette réaction, car la grossesse s'accompagne d'un taux d'œstrogènes augmenté, mais nous savons que nous ne devons en tenir aucun compte. Nous avons pu également lire des réactions utérines sans réponse ovarienne; peut-être cette dissociation serait-elle intéressante à étudier dans certaines aménorrhées que l'on qualifie d'hyperhormonales.

RESULTATS

Contrôle du test :

Au fur et à mesure de notre expérimentation, afin de vérifier la sûreté et la fidélité de notre réaction, nous n'avons entrepris chaque test que si celui-ci était vérifiable en même temps par la réaction utilisant « Rana exulente ». C'est donc à cette dernière que nous nous rapportons pour évaluer le présent travail.

Tout ceci pour souligner que, contrairement aux nombreux auteurs qui ont publié sur la même question, nous n'avons jamais eu affaire à une grossesse évidente et normale ou, au contraire, à une non grossesse bien connue. Nous nous sommes ainsi placés dans les conditions mêmes d'application du test. On demande un diagnostic biologique de grossesse lorsque les signes cliniques sont douteux, lorsque des pertes peuvent faire soupçonner un avortement en cours ou déjà fait, lorsque la consistance de l'utérus peut faire penser plutôt à un fibrome, lorsque l'âge de la malade peut faire pencher le diagnostic vers une aménorrhée ménopausique. Ce sont ces cas que nous avons eu à débrouiller. Chacun de nos test avait une indication, aucun n'a été fait pour augmenter la statistique.

Le couplage avec le test « Rana » nous a également obligé à utiliser le sérum sanguin comme liquide d'injection. Pour faire une comparaison, il faut parler de la même chose dans la même langue. On n'emploie pas l'urine pour la grenouille, car c'est un milieu toxique et

dont la concentration varie aisément d'une demi-journée à l'autre, ce qui gêne le dosage biologique. Pour pouvoir comparer avec efficacité, nous avons donc utilisé le même milieu prélevé au même moment.

L'urine aurait très bien pu être utilisée (surtout pour le qualitatif), c'est avec elle que nous avons débuté pour nos douze à quinze premiers tests faits uniquement dans le but de nous familiariser avec la technique. Ces premiers tests ne sont évidemment pas comptés, seuls ceux faits en double avec la grenouille ont été relevés.

Résultats :

Nous avons effectué en tout cinquante-trois tests : cinq sont à éliminer dont trois pour avoir piqué deux mâles, le troisième animal étant négatif, nous ne pouvions en tenir compte, et les deux autres à cause de la mort des animaux.

Nous avons quarante tests qualitatifs qui sont des cas de grossesse au début. Le diagnostic biologique est demandé pour signes cliniques douteux : on soupçonne un fibrome (quatre cas); l'examen clinique est difficile (dix-huit cas), ou bien parce que la malade perd du sang irrégulièrement (six cas) ou est sujette, au contraire, à des périodes d'aménorrhée (quatre cas), ou enfin parce qu'il y a menace d'avortement depuis quelques jours et le clinicien se demande si la grossesse est vivant ou non (huit cas).

Dans les trente-deux cas simples (cliniquement, la grossesse, si elle existe, ne paraît pas menacée), nous avons un seul désaccord avec la grenouille; la rate était négative et la grenouille positive, il s'agissait d'une grossesse très jeune, d'un mois environ. Les trente et une autres réactions étaient d'accord avec la grenouille. Nous y relevons 21 positives et 9 négatives.

Nous avons eu huit menaces d'avortement dans lesquelles nous avons fait un qualitatif : deux fois la rate est négative alors que « Rana » est positive; dans les

six cas restants (3 positives et 3 négatives), les deux réactions sont d'accord.

Le premier cas de désaccord est celui d'une malade perdant abondamment depuis une quinzaine de jours. La grenouille était positive au 1/5, la rate négative à 2 cc. (nous étions au début de nos essais et c'était un test de six heures). La suite de l'histoire clinique démontre que l'avortement était déjà fait, puisque le curetage, fait sur le vu des signes cliniques, ne ramena que quelques débris placentaires. Dans l'autre cas, qui était aussi un test de six heures, la grenouille était positive au 1/10, la rate négative à 2 cc.; la malade fut mise au repos et la grossesse continua normalement.

Test quantitatif :

Nous avons essayé le test quantitatif, basé sur la notion du seuil de la réaction, en utilisant des solutions de plus en plus diluées de sérum.

Nous avons huit tests quantitatifs :

Dans une grossesse dont les signes cliniques pouvaient faire penser à un môle, « Rana » était positive au 1/20, a rate répondit jusqu'à 1/2 cc. et fut négative au 1/5. La suite de l'histoire clinique montre que la grossesse était normale.

Nous avons un cas de môle hydatiforme. Cas un peu bâtard, soulignons-le. En effet, le sang ne fut prélevé que quelques heures après l'expulsion spontanée de la môle, et nous ne possédons aucun jalon d'avant l'avortement. Or nous savons qu'il existe des avortements môlaires s'accompagnant d'un taux de gonadotrophines relativement bas (môles mortes). En tout cas,, la grenouille était positive au 1/50, négative au 1/75; la rate répondit fortementau 1/5, mais demeurait muette au 1/10. Dans le but d'étalonner la sensibilité de la rate par rapport à la grenouille, nous avons ensuite doublé celle-ci dans l'étude systématique du taux des hormones gonadotropes en fin

de grossesse ou dans les dysgravidies. Nous avons ainsi trois cas de dysgravidie : l'une à terme, où la grenouille était positive au 1/20; la rate répondait positive à 2 cc. et à 1 cc., mais se négativait à 1/2 cc.

Deux autres à six mois environ : la première d'un pronostic grave avec tension artérielle croissante, malgré toutes les thérapeutiques, la grenouille était positive au 1/20, la rate positive au 1/10; dans l'autre cas, plus bénin, la grenouille était positive au 1/10, la rate positive à 1 cc.

Enfin, dans les explorations systématiques de fin de grossesse, deux cas où la grenouille était positive au 1/5 : dans l'un, la rate était positive à 2 cc.; dans l'autre, elle était négative. Enfin, dans le troisième cas, la grenouille était sensible au 1/10, la rate positive à 2 cc., mais négative à 1 cc.

DISCUSSION

Un premier fait ressort du bilan général. Comme il est logique d'ailleurs dans un test biologique, nous n'avons aucun résultat faussement positif, ce qui est une sécurité quant à l'interprétation des résultats. En effet, un seul animal sur trois suffit à affirmer un résultat positif, si bien que dans les derniers tests, dans un esprit d'économie, nous nous abstenions de sacrifier les autres animaux lorsque le premier s'était révélé positif nettement. La rate n'est donc pas un animal capricieux, et sa réponse est fidèle et spécifique. Nous avons en tout vingt-cinq résultats positifs dans les tests qualitatifs, et tous se sont révélés exacts.

Par contre, les négatifs peuvent prêter à discussion et les quantitatifs viennent nous éclairer un peu en nous démontrant la différence de sensibilité entre les deux animaux réactifs. Dans deux cas où la grenouille répond au 1/10, la rate répond une fois à 2 cc., l'autre fois à 1 cc. Dans trois cas où la grenouille était positive au 1/20, la rate répond à 1/2, puis 1/10, puis 1 cc.

Dans un cas où la grenouille répond au 1/50, la rate répond au 1/5; enfin, dans deux cas où la grenouille est sensible au 1/5, la rate répond une fois à 2 cc. et reste négative l'autre fois.

Les cas sont trop peu nombreux pour faire une moyenne des rapports. Néanmoins on peut dire que la rate est moins sensible que la grenouille, et ce dans une proportion assez importante (nos proportions extrêmes allant de 1/2 à 1/20).

Ceci, dans une certaine mesure, explique les erreurs un peu plus importantes dans les cas de menaces d'avortement où nous avons deux désaccords sur huit. En effet, les menaces d'avortement s'accompagnent d'un taux faible, sinon nul, si l'œuf et le placenta sont déjà morts, d'hormones gonadotropes. Il est précieux pour établir un pronostic valable, d'être renseigné sur la courbe du taux des hormones. La grenouille peut le faire, la rate, insensible aux taux faibles, nous laisse dans l'ignorance. Zondek interprétait cela en formulant l'hypothèse de la disparition plus précoce de L.H. et la persistance de F.S.H., liée à la présence de quelques cellules de Langhans au contact de la circulation maternelle. Or, le test de Reiprich est basé en théorie sur L.H. Encore faudrait-il être sûr de la dualité des stimulines. Certains auteurs pensent qu'il s'agirait en réalité d'une seule et même substance dont l'action serait différente suivant son taux, le taux le plus fort produisant l'effet lutéinisant.

En nous en tenant simplement à la différence de sensibilité des animaux, on comprend également le nombre restreint d'erreurs dans les cas de grossesse normale au début. Ici l'inondation hormonale est suffisante. La grenouille répondrait au 1/10 ou au 1/20 et la rate est sensible à ces taux, ce qui explique que nous n'ayons qu'un désaccord sur trente-deux cas, ce qui donnerait environ 3 % d'erreurs. Et encore, c'était une grossesse très jeune, âgée d'un mois seulement, date trop précoce, le taux des hormones gonadotropes n'a pas encore atteint son apogée, qui se situe autour de deux mois à deux mois et demi.

CONCLUSIONS

Notre but, en entreprenant ce travail, était de savoir si la réaction de Reiprich était ou non un bon test de grossesse digne d'être utilisé dans la pratique courante.

L'expérience nous a démontré que, comme tout test biologique, la réaction est spécifique, elle est moyennement rapide, puisqu'il faut vingt-quatre heures de délai si l'on veut être sûr de sa fidélité, qui est alors excellente (3 % d'erreurs dans les grossesses jeunes).

Le test est assez peu sensible et, de ce fait, nous prive de ses services pour le dosage et nous nous donne donc que de vagues renseignements dans les cas de menaces d'avortement. Car ici la longueur de réponse se multiplie. Il faut attendre vingt-quatre heures pour être sûr du résultat de chaque dilution. Ce qui porte à cinq ou six jours environ l'attente du résultat final. Si l'on ne veut pas attendre, il faut piquer en même temps un grand nombre d'animaux à des dilutions variées, mais il faudrait alors un nombre important de petites rates prêtes ce jour-là, dix ou douze au moins, ce qui nous fait retomber dans le problème de l'élevage. En général, la grenouille avait donné son résultat définitif alors que nous en étions à attendre le résultat de la deuxième dilution, ce qui est un peu décevant et souligne bien la différence entre les deux espèces d'animaux du point de vue de leur utilisation comme animal réactif.

Le test de Reiprich est simple et pratique quant à son expérimentation pure; mais il pose un très sérieux pro-

blème d'élevage qui vient, à lui tout seul, annihiler, à notre avis, les qualités précédemment énumérées. En effet, nous avons pu expérimenter grâce à l'élevage d'un laboratoire de la Faculté où l'importance de l'élevage peut se comprendre par l'usage multiple et les études variées que l'on peut faire sur le rat, animal de laboratoire excellent, mais on conçoit mal un élevage de cette importance entretenu uniquement en vue du seul test de grossesse. Nous pensons que l'affaire serait loin d'être rentable. Faisons un calcul très simple : à raison de trois tests par jour, il faut trois nichées par jour. Le temps à la mère d'être capable de reproduire et de conduire à bien une autre gestation, environ cinquante jours, il faut donc au moins 150 femelles en activité pour entretenir en rates impubères un laboratoire se servant de la réaction de Reiprich comme test de grossesse. Il faudrait donc 200 à 250 animaux à loger et soigner.

Nous sommes bien loin du petit bac à eau courante, abritant 150 à 200 grenouilles que l'on laisse sans nourriture ni soin d'aucune sorte.

Notre conclusion sera qu'en matière de test de grossesse, étant donné que nous possédons le test de Gelli-Maïnini, seuls les dosages chimiques et les concentrations de gonadotrophines pourront peut-être apporter une amélioration. En tous cas, ce n'est pas la réaction sur la rate impubère qui en apporterait une.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs et à favoriser le crime.

Reconnaisant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
L'Assesseur, R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
M. RIVIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 4 Mai 1954.
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Ascheim, Sur une nouvelle technique de la réaction de grossesse. *Presse Médicale,* 1945, 445.

— Méthode simplifiée pour le diagnostic biologique de la grossesse. *Sem. Hôp. Paris,* 1945, 21, 912-914.

Ascheim & Varangot, Réaction biologique de la grossesse basée sur l'action hyperhémiante des hormones gonadotropes sur l'ovaire de la rate impubère. *Gyn. et Obst.,* 1948, 47, 3, 359. *C. R. Soc. biol.,* 1945, 139, 1.002.

Bunde, Karle & Dallas P.H., Evaluation du test de grossesse basé sur l'hyperhémie ovarienne de la rate impubère. *Am. J. Obst. and Gyn.,* 1947, III, 317.

Clerc J.-L., Réaction de la grossesse et de l'ovulation par hyperhémie ovarienne de la rate impubère. *Ann. mat. Berne,* 1949, n° 9, 187.

Hinglais H. & M., Une nouvelle variante rapide du test d'Ascheim-Zondek; Réaction d'hyperhémie ovarienne chez la rate. *Gyn. Obst.,* 1947, 46, n° 1, 86.

Kaminester, Epreuve de six heures sur le rat pour le diagnostic de la grossesse. *Am. J. Obs. and Gyn.,* février 1944, 47, 265-267.

Kuppermann, Mac Shean & Meyer, Les hormones gonadotropes et l'hyperhémie ovarienne chez le rat. *Endocrinology,* 1948, 43, 275.

Labignette P., La réaction de Reiprich modifiée dans le diagnostic de la grossesse. *Concours médical,* 24 janv. 1948, 70, 153.

Reiprich, *Klin. Woch.,* 1933, 12, 1.441.

Rilley-Smith & Brown, Le test rapide du rat pour le diagnostic de la grossesse; la réaction d'hyperhémie ovarienne en tant que procédé courant de diagnostic. *J. Cl. Endocrinology,* mars 1948, 8, n° 3, 233.

Valle, Hyperhémie ovarienne chez le rat immature comme test de la gravidité des équidés. *J. Am. Med. Ass.,* 1948, 136, n° 2, 352.

Zondek B., Sulman F. & Black, Effet hyperhémiant des gonadotrophines sur l'ovaire. Leur emploi pour l'épreuve rapide de la grossesse. *J. Am. Med. Ass.,* 28 juillet 1945, n° 13, 939-945.

BERGERAC - Imprimerie R. TAILLANDIER, 93, Rue Neuve